

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 58018374  
 PUBLICATION DATE : 02-02-83

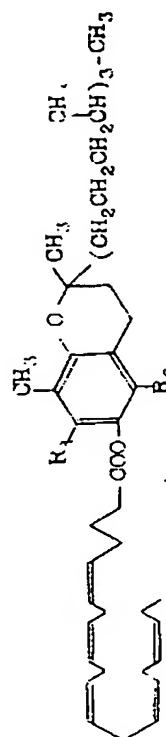
APPLICATION DATE : 27-07-81  
 APPLICATION NUMBER : 56117447

APPLICANT : NITSUSUI SEIYAKU KK;

INVENTOR : HASEGAWA TERUAKI;

INT.CL. : C07D311/72

TITLE : EICOSAPENTAENOIC ACID  
 TOCOPHEROL ESTER



ABSTRACT : NEW MATERIAL: The compound of formula (both R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are methyl, or one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is H and the other is methyl).

USE: Remedy and preventive for arteriosclerosis, cardiac infarction, cerebral infarction, diabetes, menopausal disorder, etc.

PROCESS: The compound of formula is prepared by esterifying tocopherol with eicosapentaenoic acid either by using a condensation agent such as dicyclohexyl carbodiimide, trifluoroacetic anhydride, etc., or by using a reactive derivative of eicosapentaenoic acid such as halide, anhydride, active ester, etc.

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開  
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭58—18374

⑤Int. Cl.<sup>3</sup>  
 C 07 D 311/72

識別記号 庁内整理番号  
 7169—4C

⑥公開 昭和58年(1983)2月2日

発明の数 1  
 審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑦エイコサペンタエン酸トコフェロールエステル

⑧発明者 長谷川輝明  
 栃木県下都賀郡野木町大字丸林  
 417—5

⑨特 願 昭56—117447

⑩出 願 昭56(1981)7月27日  
 ⑪發明者 村田敏郎  
 静岡市北1765—103

⑫代理人 弁理士 有賀三幸 外2名

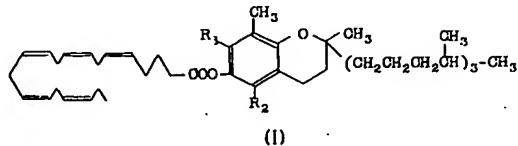
### 明細書

#### 1. 発明の名称

エイコサペンタエン酸トコフェロールエステル

#### 2. 特許請求の範囲

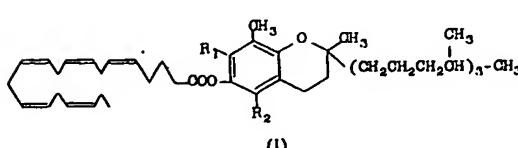
##### 1. 次式(I)



(式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はともにメチル基か、あるいは一方が水素原子で他方がメチル基を示す) で表わされる消化管からの吸収がよく、高い血小板凝集阻害活性を有するエイコサペンタエン酸トコフェロール(以下、EPAとコフェロールエステルと略称することもある)に関する。

#### 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なエイコサペンタエン酸トコフェロールエステル、更に詳細には、次式(I)、



(式中、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はともにメチル基か、あるいは一方が水素原子で他方がメチル基を示す) で表わされる消化管からの吸収がよく、高い血小板凝集阻害活性を有するエイコサペンタエン酸トコフェロール(以下、EPAとコフェロールエステルと略称することもある)に関する。

エイコサペンタエン酸(以下、EPAと略称することもある)及びそのエステル、アミド等が心筋梗塞、脳梗塞等の血栓性疾患の治療及び予防に有効であることは既に知られている(特開昭55-15444号)。

しかし、EPAは5個の不飽和結合を有する脂肪酸であり、EPA、そのエステル及びグリセライドは極めて過酸化物をつくりやすい性質を有しているため、これを生体に投与すると、生体中に有害な脂質過酸化物が増加することが予想されている。

そこで、本発明者は、EPAの斯かる欠点を克服せんと種々のEPA誘導体を合成し、検討を行つた。試中、特にトコフェロール付強力抗酸化

に注入してEPAメチルエステルを定量した。ガスクロマトグラフはDEGS 40mの毛細管カラムを使用した。カラム温度は180°Cであつた。

その結果は表-1のとおりである。表-1に示すごとく、インキュベーションを30分間おこなつた場合、また60分間おこなつた場合、いずれもEPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステルはEPAエチルエステルに比べ高い吸収率を示した。

表-1

	EPA吸収率	
	インキュベーション 30分	インキュベーション 60分
EPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステル	124μg/g	138μg/g
EPAエチルエステル	102μg/g	119μg/g

(7)

として投与した方がEPAエチルエステルとトコフェロールとの混合物として投与した場合に比べて、血中EPA濃度が高く、EPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステルはEPAエチルエステルよりも吸収が良いことが明らかとなつた。

#### I. 血小板凝集に対する作用

##### 実験3

ウイスター系雄性ラットを1群5匹とし、3群合計15匹を使用してEPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステルの血小板凝集に対する作用をEPAエチルエステルの場合と比較した。これらのうち、1群にはEPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステル、また他の1群にはEPAエチルエステルを、EPA換算で1日あたり100μg/kgにて経口によつて強制投与した。残りの1群は対照群とし、これには生理食塩水を投与した。薬物は1日1回1ヶ月間投与を続け、1ヶ月後に採血してコラーゲンによる血小板凝集能を比較した。

(9)

##### (I) 実験2

###### EPA血中濃度：

1群5羽とし、2群合計10羽の日本白色家兎を使用し、これを24時間絶食し、1群にはEPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステル、また他の1群にはEPAエチルエステルとdL- $\alpha$ -トコフェロール混合物を投与したときのEPAの血中濃度を比較した。各々の薬物の投与量はEPA換算で500μg/kgとし、経口によつて強制投与した。血液は投与直前及び投与から1、3、5、7、10、24時間後にヘパリン添加の注射筒によつて耳静脈より採血した。この血液を3000rpmにて10分間遠心分離して血漿を分離し、その0.5mlにクロロホルム-メタノール(2:1)混液8mlを加え10分間振盪して脂質を抽出した。この脂質中のEPAの量を実験1と同じ方法で定量し、EPA血中濃度をμg/ml単位で算出した。

その結果は第4図のとおりである。第4図に示すごとく、EPAはトコフェロールエステル

(8)

血小板凝集能は次の方法で測定した。3.8%クエン酸ナトリウム0.5ml入れた注射筒により、ラット腹部大静脈より4.5ml採血した。これを1000rpmにて10分間遠心分離してその上層を血小板豊富な血漿(PRPP)として採取し、更に残余の下層を3000rpmにて10分間遠心分離して、その上層を血小板の少ない血漿(PPP)とした。血小板凝集能の測定は、一般に用いられる血小板凝集計を使用し、ボルン及びオブライエンの方法に従つた。すなわちPRPPに一定濃度の凝集惹起物質(コラーゲン)を加えて37°Cに保温し、攪拌をおこない、凝集による光の透過度の増大を付属の記録計によつて描記した。

コラーゲンの最終濃度が2及び4μg/mlのときの凝集率は表-2のとおりである。表-2から明らかな様に、薬物投与群の凝集率は対照群のそれに比べて小さく、EPAの血小板凝集抑制作用が認められた。更に、EPA・dL- $\alpha$ -トコフェロールエステルとEPAエチルエス

(10)

を得た。

## 元素分析値

計算値(%) : C 82.29, H 10.99

実測値(%) : C 82.25, H 10.95

## 4. 図面の簡単な説明

第1図はエイコサペンタエン酸・ $\alpha$ -トコフェロールエステルの赤外線吸収スペクトル、第2図は同  $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトル、第3図は同  $^1\text{H}$ -NMRスペクトルを示し、第4図はエイコサペンタエン酸・ $\alpha$ -トコフェロールエステルとエイコサペンタエン酸エチルエステルとを経口投与したときの血中濃度の比較を示す。

以上

出願人 日水製薬株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸



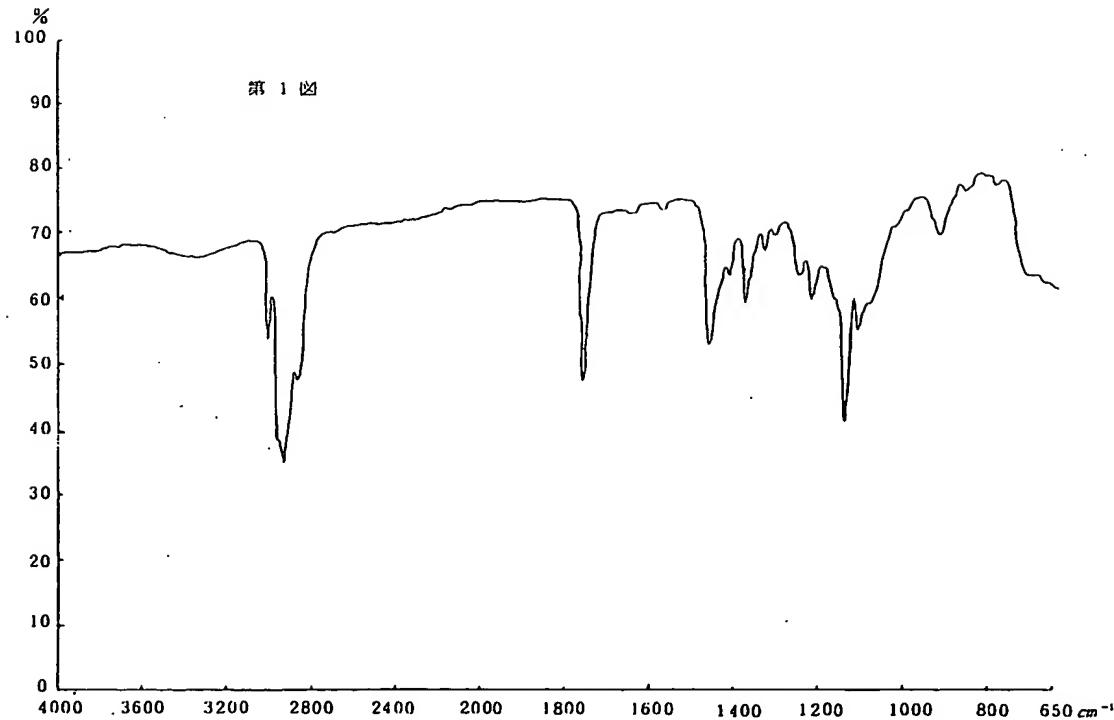
弁理士 高野登志雄



弁理士 小野信夫

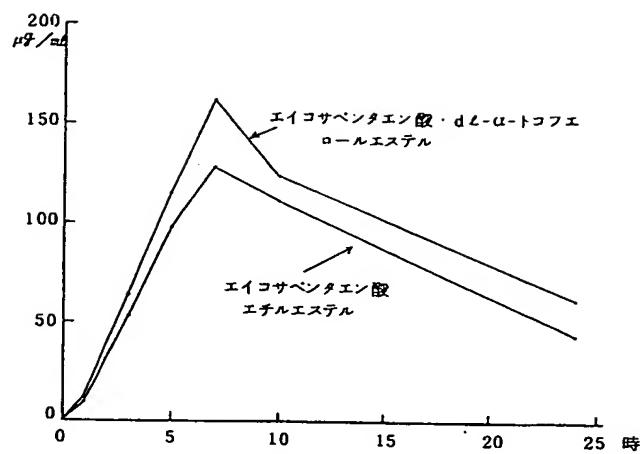


(15)



特開昭58-18374(7)

第4図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**